

PCT

WELTOrganisation FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/50, 9/54		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/06385 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Februar 1998 (19.02.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH97/00299 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1997 (14.08.97)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, NO, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 2006/96 15. August 1996 (15.08.96) CH		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten außer US</i>): LOSAN PHARMA GMBH [DE/DE]; Otto-Hahn-Straße 13, D-79395 Neuenburg (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): GRUBER, Peter [DE/CH]; Stallennrain 14, CH-4103 Bottmingen (CH).			
(74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 36-38, Postfach 160, CH-4003 Basel (CH).			
(54) Title: EASY TO SWALLOW ORAL MEDICAMENT COMPOSITION			
(54) Bezeichnung: GUT SCHLUCKBARE ORALE ARZNEIFORM			
(57) Abstract			
<p>An easy to swallow pharmaceutical composition consists of one or several coated particles with a core which contains an active substance and a coat with one or several layers. The coating layer(s) contain at least one hydratable, pharmaceutically acceptable polymer which in contact with saliva or water forms a coherent, mouldable, viscous mass with a slippery surface which does not adhere to the mucous membranes of the mouth and which prevents the active substance-containing particles from leaving the mass and releasing the active substance in the mouth cavity. The coating layer or the outermost coating layer contains an effective amount of at least one salivation promoting agent. The formation of a mouldable, slippery mass and the taste-masking properties of the coating make the composition suitable in particular for administering highly dosed or bad tasting active substances, and can preferably be swallowed even without any liquid.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Gut schluckbare pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein oder mehrere überzogene Teilchen, die einen wirkstoffhaltigen Kern und einen aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Überzug aufweisen, wobei (a) die Überzugsschicht bzw. die Überzugsschichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und (b) die Überzugsschicht bzw. die äußerste der Überzugsschichten eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält. Aufgrund der Bildung einer formbaren, gut gleitenden Masse und der geschmacksmaskierenden Eigenschaften des Überzugs eignet sich die Formulierung insbesondere auch zur Verabreichung hochdosierter oder schlecht schmeckender Wirkstoffe und sie kann vorzugsweise auch ohne Getränk eingenommen werden.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Slowland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Makarau	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Grünenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NB	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Costa d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Gut schluckbare orale Arzneiform

Die Erfindung betrifft eine gut schluckbare pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens eine pharmazeutisch aktive Verbindung in 5 wirksamer Menge und umfassend ein oder mehrere überzogene Teilchen, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und eine Methode zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten.

Die orale Einnahme fester Arzneiformen, wie Tabletten oder Kapseln, ist insbesondere in Abhangigkeit von ihrer 10 Grösse mit Problemen behaftet, wobei vor allem bei Kindern und älteren Menschen oft Schluckbeschwerden auftreten können. Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Tabletten oder Kapseln kann zwar die Schluckbarkeit verbessern, beeinträchtigt aber andererseits die Patienten-Compliance. Um 15 diese Probleme zu umgehen wurden bereits alternative Formulierungen vorgeschlagen, beispielsweise Pulver oder Granulate, die zu Suspensionen angerührt werden, Tabletten, die im Mund zerfallen, oder Kautabletten. Tabletten, die im Mund zerfallen, und Kautabletten sind aber für Wirkstoffe 20 mit unangenehmem Geschmack oder für Arzneimittel mit verzögter Wirkstofffreisetzung im allgemeinen wenig geeignet, da die zu diesem Zweck vorhandenen Überzüge durch den Tabbettierprozess bzw. den Kauvorgang unvermeidlich beschädigt werden. Andererseits setzen sich im Falle von Suspensionen die Teilchen rasch ab und können beim Trinken meist nur unvollständig eingenommen werden, was zu unakzeptablen 25 Abweichungen in der Dosierung führt. Durch Erhöhung der Viskosität kann dieses Problem nicht in befriedigender Weise behoben werden, weil eine entsprechend viskose Flüssigkeit nur ungern getrunken wird.

In EP-A-0 313 328 werden Brausetabletten oder wasser-dispergierbare Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung beschrieben, die durch Verpressen retardierter Teilchen mit einem Brausekörper oder anderen wasserdispergier-
5 baren Ingredientien erhalten werden und in denen die retardierten Teilchen einen Überzug, enthaltend ein wasserquellbares Acrylpolymer und ein wasserlösliches hydroxyliertes Cellulosederivat, aufweisen. Beide Tablettenarten zerfallen in Wasser oder in der Mundhöhle und die freigesetzten Teilchen können zusammen mit den Hilfsstoffen geschluckt werden. Infolge des Zerfalls der Tablette können jedoch einzelne Teilchen im Glas oder in der Mundhöhle zurückbleiben, womit Abweichungen von der gewünschten Dosis auftreten können bzw. die Gefahr besteht, dass in der Mundhöhle schlecht
10 schmeckende Wirkstoffe freigesetzt werden können. Ferner kann in Abhängigkeit des Anteils an wasserlöslichem hydroxyliertem Cellulosederivat die Freisetzungscharakteristik beeinträchtigt und der Wirkstoff zu rasch freigesetzt werden.
15

20 In ähnlicher Weise wird in EP-A-0 459 695 vorgeschlagen, Wirkstoffteilchen zur Geschmackskaschierung und/oder Verzögerung der Freisetzung mit einem Gemisch, umfassend Celluloseacetat und/oder Celluloseacetatbutyrat und Hydroxypyropylcellulose, zu überziehen, wobei jedoch die Überzogenen Teilchen vorzugsweise zu einer Kautablette verpresst werden. Diese haben aber - wie auch die vorangehend erwähnten Brausetabletten und wasserdispergierbaren Tabletten - den Nachteil, dass durch den Tablettierprozess die Retardhüllen oder geschmackskaschierenden Hüllen teilweise verletzt werden, womit die Freisetzungscharakteristik in unerwünschter Weise verändert wird bzw. in der Mundhöhle schlecht schmeckende Wirkstoffe freigesetzt werden können,
25
30

was dazu führen kann, dass der Patient das Präparat ablehnt.

In WO-A-93/01800 wird hingegen empfohlen, ein Mikrogranulat aus einem biologischen Wirkstoff (insbesondere einem Protein) und einer schwachen Base nur teilweise mit einem Material zu überziehen, das die Freisetzung in der Mundhöhle und im Magen verzögert, und das teilweise überzogene Mikrogranulat mit einer Teilchengröße von 50 bis 500 µm mit einem Säuerungsmittel, das in Lösung einen pH-Wert von 1,5 bis 6 ergibt, und einem gelbildenden Mittel zu vermischen. Der bloss teilweise enterische Überzug soll zusammen mit der pH-Pufferung gewährleisten, dass eine Inaktivierung des biologischen Wirkstoffes vermieden und andererseits eine allmähliche Freisetzung im Dünndarm gewährleistet wird.

Über Pellets oder Granulatteilchen, die durch einen Überzug geschmackskaschiert werden, wird auch in WO-A-91/16043 berichtet. Die überzogenen Teilchen können zusammen mit einem Polymer (Xanthan-Gummi), Süßstoffen und Aromastoffen in Sachets abgefüllt werden. In ähnlicher Weise wird ferner in BR-A-9 403 617 empfohlen, Arzneimittel mit unangenehmem Geschmack in Form von Mikropellets mit einem natürlichen oder synthetischen Überzug herzustellen und diese mit Verdickungsmitteln, Süßstoffen, Aromastoffen und Farbstoffen zu mischen.

Demgegenüber wird in EP-A-0 662 320 ein Gemisch von bis zu 40 Gew.-% eines oral verabreichbaren Arzneimittels, mindestens 3 Gew.-% eines Geliermittels wie vorgelierte Stärke und bis zu 5 Gew.-% eines Bindemittels als trockene 30 Gel-Zusammensetzung beschrieben, die beim Mischen mit der

doppelten bis fünfzehnfachen Menge Wasser ein homogenes haferschleimartiges Gel ergeben soll. Im Falle von bitteren Wirkstoffen wird empfohlen, zusätzliche ein Maskierungsmittel wie Propylenglykol, Glycerin oder Polyethylenglykol 5 oder einen Geschmacksverbesserer wie Kaliumglutamat oder Natriuminosinat zu verwenden oder - alternativ - den Wirkstoff zu pulverisieren und mit einem Maskierungsmittel zu überziehen.

In US-A-4 882 169 werden überzogene Pellets mit einem Durchmesser von 0,2 bis 3,0 mm vorgeschlagen, die in Wasser eine völlig homogene Dispersion bilden und die einen Kern, enthaltend Mikropartikel mindestens einer pharmazeutisch wirksamen Substanz, gegebenenfalls einen oder mehrere freigabesteuernende oder geschmacksmaskierende Überzuge und eine 10 quellbare äussere Schicht aufweisen. Letztere enthält ein quellbares Polymer, vorzugsweise Guargummi. Da die quellbaren Materialien in Wasser rasch quellen und zerfallen, müssen sie mit einer Klebstofflösung besprüht werden, damit sie auf den Pellets haften. Die überzogenen Pellets werden 15 zusammen mit Guargummi-Granulat und Aromastoffen in Sachets gefüllt, aus denen sie entnommen und in Wasser dispergiert 20 werden können.

In US-A-5 288 500 wird ebenfalls vorgeschlagen, eine Vielzahl wirkstoffhaltiger Teilchen, die vorzugsweise mit 25 einer diffusionskontrollierenden Schicht überzogen sein können und einen Durchmesser von 0,05 bis 7 mm aufweisen, mit einem Gelier- oder Quellmittel zu kombinieren. Letzteres kann im Gemisch mit den wirkstoffhaltigen Teilchen vorliegen, in einem Überzug enthalten sein, den wirkstoffhaltigen Teilchen vor dem Zumischen zu einem wässrigen Träger 30 zugesetzt werden oder in einem wässrigen Träger, dem die

wirkstoffhaltigen Teilchen zugemischt werden, dispergiert sein. Die vorgeschlagene Formulierung wird in einem wässrigen Träger dispergiert und bezieht die Bildung einer glatten Oberfläche um jedes dispergierte Teilchen, womit Un-
5 ebenheiten der Oberfläche der Teilchen maskiert und ein Kleben der Teilchen am Gefäß oder an der Mundschleimhaut verhindert werden soll.

Als Gelier- oder Quellmittel für die in US-A-5 288 500 vorgeschlagenen Formulierungen eignen sich Substanzen,
10 insbesondere hydrophile Polymere, die in wässriger Umgebung kolloide Dispersionen, Sole oder Suspensionen bilden. Sie werden in einer Menge eingesetzt werden, die ausreicht, um die Unebenheiten der Teilchenoberflächen der dispergierten Teilchen zu maskieren, aber nicht so hoch ist, dass die
15 Dispergierbarkeit in einem wässrigen Träger beeinträchtigt werden könnte. Gewünschtenfalls kann die Viskosität in unmittelbarer Nachbarschaft der dispergierten Teilchen durch Salzbildung, Chelatbildung, Veränderung der Polarität und dergleichen beeinflusst werden. Es soll jedoch vermieden
20 werden, dass durch die gesamte Formulierung ein nahezu festes Gel gebildet wird. Die Komponenten der Formulierung können bis zur Verabreichung getrennt gehalten oder zusammen in Sachets abgefüllt oder zu Tabletten oder Kapseln verarbeitet werden; zur oralen Verabreichung werden sie zusammen in einem wässrigen Träger dispergiert.
25

Die in WO-A-91/16043, BR-A-9 403 617, EP-A-0 662 320, US-A-4 882 169 und US-A-5 228 500 beschriebenen Formulierungen werden zusammen mit einem wässrigen Träger eingenommen, in welchem sie vor der Verabreichung dispergiert werden. Hierbei zerfallen die Formulierungen in die Einzelteilchen, womit eine quantitative Einnahme in der Regel

nicht mehr gewährleistet ist. Dies gilt selbst dann, wenn die dispergierten Teilchen - wie im Falle der in US-A-5 228 500 offenbarten Formulierungen - eine glatte Oberfläche aufweisen und nicht am Gefäss oder der Mundschleimhaut haft-
5 ten sollen. Generell stellt nämlich das Trinken einer Teilchensuspension oder -dispersion ein echtes Problem dar, weil nach dem Austrinken der Lösung in der Regel zumindest ein Teil der Teilchen am Boden des Gefäßes zurückbleibt und nur mühsam in den Mund übergeführt werden kann und weil
10 es in jedem Falle in hohem Maße unsicher ist, ob der Patient dies überhaupt versucht.

Zudem lassen sich Teilchensuspensionen oder -dispersionen in der Regel nicht quantitativ schlucken. Selbst wenn die Teilchen eine glatte, an der Mundschleimhaut nicht
15 haftende Oberfläche aufweisen, kann im allgemeinen nicht verhindert werden, dass die Dosis nur unvollständig geschluckt wird und z.B. einzelne Teilchen zwischen den Zähnen hängen bleiben können. Dieses Problem ist - abgesehen von den unerwünschten Abweichungen von der vorgesehenen Dosierung - vor allem bei schlecht schmeckenden Wirkstoffen ein entscheidender Nachteil, da viele Wirkstoffe wie z.B. Ciprofloxazin, Loperamid, Cimetidin, Ranitidin, Acemetacin, Diclofenac-Natrium, Ibuprofen, Naproxen und Indometheacin so extrem bitter sind, dass eine quantitative Überführung der
20 geschmackskaschierten Teilchen in den Magen unbedingt notwendig ist. Beispielsweise ergäbe ein einzelnes sich in der Mundhöhle auflösendes Ciprofloxacin-Teilchen bereits einen solch bitteren, schlechten Geschmack, dass das Präparat vom Patienten abgelehnt wird. Da aber andererseits das quell-
25 bare Polymer wegen der verlangten Wasserdispergierbarkeit zur Geschmacksmaskierung nur beschränkt geeignet ist, sind die vorbekannten Präparate für schlecht schmeckende Wirk-

stoffe nicht oder höchstens dann geeignet, wenn die Teilchen zusätzliche geschmacksmaskierende Überzüge aufweisen.

Die aus WO-A-91/16043, BR-A-9 403 617, EP-A-0 662 320, US-A-4 882 169 und US-A-5 288 500 bekannten Formulierungen sind somit mit dem Nachteil behaftet, dass sie für schlecht schmeckende Wirkstoffe kaum geeignet sind, dass eine quantitative Einnahme der vorgesehenen Dosis in der Regel nicht gewährleistet ist und dass sie in einem wässrigen Träger dispergiert werden müssen, d.h. sauberes Trinkwasser oder ein geeignetes Getränk zur Verfügung stehen muss, was in gewissen Gegenden oder z.B. auf Reisen die Einnahme erschweren oder verunmöglichen kann. Zudem müssen den vorbekannten Formulierungen meist Hilfsstoffe, z.B. ein Hilfsstoffgranulat, beigemischt werden; bekanntlich kann es aber hierbei, insbesondere bei Mischungen aus dichten Teilchen und Granulaten oder Mikropellets, zu Entmischungen kommen, was die Anwendung zusätzlich beeinträchtigen kann.

Methoden zur Geschmacksmaskierung von schlecht schmeckenden Wirkstoffen sind dem Fachmann auch aus anderen Quellen bekannt, wobei in der Regel die Wirkstoffe zwecks Verkleinerung der Oberfläche zu Pellets oder Granulaten verarbeitet und dann mit speichelresistenten Überzügen versehen werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue pharmazeutische Formulierung zur oralen Verabreichung bereitzustellen, die eine quantitative Einnahme der vorgesehenen Dosis gewährleistet, die Einnahme auch hoher Dosierungen ohne Schluckbeschwerden gestattet, den häufig unangenehmen Geschmack des Wirkstoffes kaschiert und vorzugsweise auch ohne Flüssigkeit eingenommen werden kann.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge und umfassend ein oder mehrere überzogene Teilchen, die einen Kern, enthaltend den mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, und einen aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Überzug aufweisen, wobei die Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet ist, dass

- (a) die Überzugsschicht bzw. die Überzugsschichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und
- (b) die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält.

Im Gegensatz zu den vorbekannten Formulierungen wird somit die erfindungsgemässe Zusammensetzung nicht vor der Verabreichung in einem wässrigen Träger dispergiert oder suspendiert, sondern es wird - im Gegenteil - vermieden, dass die Zusammensetzung im Mund oder schon vor der Verabreichung in Einzelteilchen zerfällt. Es wurde nämlich gefunden, dass hydratisierbare Polymere in Gegenwart eines ausreichenden Speichelflusses rasch eine zusammenhängende, formbare, viskose Masse (d.h. eine plastische Masse) bilden, die den Austritt von Wirkstoffteilchen und die Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle wirksam verhindern. Da die Masse bei Kontakt mit Speichel an der Oberfläche schlüpfrig wird, wird verhindert, dass die Zusammensetzung

zung an der Mundschleimhaut oder an den Zähnen haftet. Durch die Bildung einer formbaren, viskosen Masse mit schlüpfriger Oberfläche wird somit das Schlucken der Zusammensetzung - auch im Falle hoher Dosierungen - erheblich erleichtert und erreicht, dass die Zusammensetzung leicht vom Mund durch den Gaumen in die Speiseröhre gleiten kann. Zudem wird durch das speichelfluidfördernde Mittel ein ausreichend starker Speichelfluid ausgelöst, dass der gewünschte Effekt innerst weniger Sekunden eintritt. Selbst bei hohen Dosierungen von bis zu 10 g wird in der Regel innerst weniger als 20 Sekunden ein ausreichend formbarer, zusammenhängender, viskoser, plastischer "Teilchenbrei" gebildet, der das Schlucken der Zusammensetzung ohne Schwierigkeiten gestattet.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können somit im Unterschied zu den aus WO-A-91/16043, BR-A-9 403 617, EP-A-0 662 320, US-A-4 882 169 und US-A-5 288 500 bekannten Formulierungen durch direkte Applikation in den Mund und ohne vorherige Dispersion in einem wässrigen Träger verabreicht werden, womit vermieden wird, dass Teilchen in einem Gefäß oder in der Mundhöhle zurückbleiben können. Im Unterschied zu herkömmlichen Tablettenformulierungen können sie zudem vorzugsweise auch ohne zusätzliches Getränk eingenommen werden. Ferner können mit den erfindungsgemässen Formulierungen auch die Nachteile von Kautabletten vermieden werden. Es bereitet nämlich insbesondere Kindern und älteren Menschen oft Schwierigkeiten Kautabletten zu zerkaufen und durch den Kauvorgang und die lange Verweilzeit im Mund erhöht sich die Gefahr der Wirkstofffreisetzung. Mit den erfindungsgemässen Formulierungen erübrigts sich ein Zerkauen und lange Verweilzeiten im Mund werden vermieden.

Die erfindungsgemasse Zusammensetzung kann wegen ihrer in Gegenwart von Speichel glatten, schlüpfrigen Oberfläche leicht vom Mund in die Speiseröhre und in den Magen gleiten und durch die Bildung einer zusammenhängenden, viskosen Masse wird ferner gewährleistet, dass die Zusammensetzung vollständig geschluckt werden kann, d.h. verhindert, dass einzelne Teilchen in der Mundhöhle oder zwischen den Zähnen zurückbleiben. Aufgrund der hohen Gleitfähigkeit können zudem selbst relativ grosse Teilchen, beispielsweise eine mit dem erfindungsgemassen Überzug versehene Tablette mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 12 mm, in der Regel noch problemlos geschluckt werden.

Der erfindungsgemass verwendete Überzug bietet zudem eine wirksamere und sicherere Geschmacksmaskierung als die herkömmlichen geschmacksmaskierenden Überzüge, da sie infolge der Bildung einer zusammenhängenden, viskosen Masse auch durch Verpressen der überzogenen Teilchen zu Tabletten nicht zerstört wird und andererseits die hohe Viskosität den Austritt von Wirkstoff wirksam verhindert.

Die erfindungsgemasse Zusammensetzung kann im wesentlichen wasserfrei sein oder, bezogen auf die wasserfreie Zusammensetzung, in der Regel bis zu etwa 300 Gew.-% oder mehr Wasser enthalten, ohne dabei in Einzelteilchen zu zerfallen oder in eine Dispersion oder Suspension überzugehen. Die Bezeichnung "im wesentlichen wasserfrei" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung, dass der Zusammensetzung kein Wasser zugesetzt wird, dass sie aber handelsübliche Polymere und andere Hilfsstoffe enthalten kann, die oft einen geringen Prozentsatz an Wasser enthalten. Beispielsweise sind handelsübliche hydratisierbare Polymere, die häufig Wasser in Mengen von bis zu etwa 10 Gew.-% enthalten

auch ohne zusätzliche Trocknung geeignet. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemassen Formulierungen aber zusätzliches Wasser enthalten. Insbesondere kann eine im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung durch Zugabe von etwa 30
5 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die wasserfreie Zusammensetzung, in eine weiche Arzneiform übergeführt werden, die die Einnahme hoher Dosierungen zusätzlich erleichtert und die eine nicht klebende Oberfläche und eine ausreichende Konsistenz aufweist, dass sie, ohne zu zerfallen,
10 mit der Hand oder z.B. mittels eines Löffels oder Spatels eingenommen werden kann.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung eignet sich grundsätzlich zur Verabreichung beliebiger therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamer, oral verabreicherbarer fe-
15 ster Wirkstoffe, beispielsweise Magen/Darmmittel und ver- dauungsfördernde Mittel wie Loperamid, Pektin, Plantago- ovata-Samen, Leinsamen, Mesalazin (5-Aminosalicylsäure), Olsalazin, Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Ome- prazol, Sucralfat, Pantoprazol, Metoclopramid, Pancreatin,
20 Amylase, Protease, Lipase und Sulfasalazin, Laxantien wie Trockenextrakt aus Sennesfrüchten, Faulbaumrinde oder -ex- trakt, Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Lactulose, Analge- tika und Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Morphin, Tramadol, Acemetacin, Propyphenazon, Naproxen, Diclofenac, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam und Indometacin, Antiallergika wie Dimetindenmaleat, Ter- fenadin, Astemizol und Ketotifen, Antitussiva und Expektora-
25 rientia wie Ambroxol, Acetylcystein, Codein und Theophyllin, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer wie Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Captopril, Lisinopril und Enalapril, Koronarmit- tel wie Isosorbid, Isosorbidmononitrat und Molsidomin, Par-

kinsonmittel wie Levodopa, Psychopharmaka wie Amitriptylin, Trimipramin, Thioridazin, Oxazepam, Lorazepam und Piracetam, Sedativa wie Baldrian-Extrakt, Nitrazepam, Temazepam, Wirkstoffe wie Aescin, hochdosierte Aminosäuren, Budesonid, 5 Furosemid und Pentoxyfyllin, Vitamine wie Ascorbinsäure, Vitamin B₁, B₂, B₆ und/oder B₁₂, Folsäure und Vitamin E, Antibiotika wie Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Nalidixinsäure, Cinoxacin, Pefloxacin, Phenoxyethyl-Penicillin, Amoxicillin und weitere Penicilline mit einer Penam- 10 Struktur, Cephalosporine mit einer Cephem-Struktur wie Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefpodoxim, Ceftibuten, Cefuroxim und Cefetamet, Clavulansäure in Kombination mit Amoxicillin, Tetracyclin, Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin und seine Ester, Spiramycin und Josamycin, Colistin 15 und Polymycin B, Nitrofurane wie Nitrofurantoin, Nitroimidazole wie Metronidazol, Sulfonamide wie Sulfadiazin und Sulfasalazin, und dergleichen sowie pharmazeutisch annehmbare Salze solcher Verbindungen, wie beispielsweise Olsalazin-Natrium, Pantoprazol-Natrium, Diclofenac-Natrium, Morphinsulfat, Codeinphosphat, Metoprololtartrat, Diltiazem-Hydrochlorid, Verapamil-Hydrochlorid, Amitriptylin-Hydrochlorid, Thioridazin-Hydrochlorid und dergleichen. Ferner eignet sich die erfindungsgemasse Zusammensetzung auch zur Verabreichung von Mineralsalzen wie Calciumlactat, Calcium- 20 carbonat, Calciumgluconat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumaspartat und Zinksulfat und von Spurenelementen. Gewünschentlich kann die Zusammensetzung Kombinationen von zwei oder mehreren Wirkstoffen enthalten.

Besonders bevorzugt sind Präparate, die als pharmazeutischen Wirkstoff Loperamid, Mesalazin, Olsalazin, Cimetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Omeprazol, Sucralfat, Pantoprazol, Pancreatin, Bisacodyl, Lactulose, Acetyl-

salicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Morphin, Tramadol, Naproxen, Diclofenac, Piroxicam, Terfenadin, Astemizol, Am-broxol, Acetylcystein, Theophyllin, Atenolol, Nifedipin,
5 Diltiazem, Verapamil, Isosorbidmononitrat, Amitriptylin, Nitrazepam, Budesonid, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxa-cin, Amoxicillin, Cefaclor, Cefadroxil, Tetracyclin, Ery-thromycin, ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines dieser Wirkstoffe oder eine Kombination zweier oder mehrerer die-
ser Wirkstoffe und Salze enthalten.

10 Als speichelstoffsfördernde Mittel eignen sich grund-sätzlich beliebige pharmazeutisch annehmbare Substanzen, die einen starken Speichelstoss auslösen, vorzugsweise was-serlösliche organische Säuren, wie Weinsäure, Zitronensäu-re, Apfelsäure, Ascorbinsäure und dergleichen, und deren
15 wasserlösliche Salze, insbesondere deren Natrium- und Ka-liumsalze wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydrogen-tartrat, Natriumhydrogencitrat oder Natriumascorbat, sowie wasserlösliche, osmotisch wirkende Substanzen, wie Glucose, Fructose, Saccharose, Xylit, Mannit, Sorbit, Maltit und
20 dergleichen, wobei die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit Vorteil auch eine Kombination zweier oder mehrerer die-
ser Verbindungen enthalten können. Gemass einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten der erfindungsge-
25 massen Zusammensetzung als speichelstoffsförderndes Mittel mindestens eine wasserlösliche organische Säure oder deren wasserlösliches Salz und mindestens eine wasserlösliche, osmotisch wirkende Substanz. Gewünschtenfalls kann die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten
30 neben dem speichelstoffsfördernden Mittel Geschmackskorri-gentien, wie Natriumchlorid, Aspartam, Natriumsaccharinat, Natriumcyclamat und dergleichen, enthalten, die die Wirkung

des speichelflussfördernden Mittels im allgemeinen unterstützen.

Die erfindungsgemäss geeigneten hydratisierbaren Polymere sind solche, die in Gegenwart von Wasser oder Speichel rasch, vorzugsweise innert weniger als etwa 20 Sekunden, eine zusammenhangende, viskose Masse bilden können. Geeignete natürliche oder halbsynthetische Polymere sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Besonders geeignet sind hydratisierbare Polymere, die in Wasser hochviskose Lösungen bilden, insbesondere nicht-ionische Polymere mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, von 3 bis 10000 mPa·s, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon und Celluloseether wie Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose und dergleichen, und ionische Polymere mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, von 3 bis 30000 mPa·s, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäuren, Polyacrylate, Alginsäure, Alginat, Pektin, Xanthan, Galaktomannan, Guar gummi, Hydroxypropylguargummi, Gelatine, Gummi arabicum und dergleichen, wobei solche mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, von mindestens etwa 25 mPa·s im allgemeinen besonders bevorzugt sind. Vorzugsweise kann der Überzug der erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere dieser Polymere enthalten.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendeten Viskositätswerte beziehen sich jeweils auf die Scherviskosität einer wässrigen Lösung bei 25°C. Gemessen wurde jeweils eine 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Die Messun-

gen erfolgten mit einem Rotationsviskosimeter gemäss folgender Methode:

Das getrocknete Polymer wird unter Rühren mit einem mechanischen Rührwerk in der berechneten Menge Wasser gelöst. Die Lösung wird innert 30-60 Minuten mit einem Wasserbad auf eine Temperatur von $25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ eingestellt. Danach wird die Lösung ca. 10 Sekunden geschüttelt und dann sofort die Viskosität mittels eines Brookfield-Viskosimeters (Brookfield Synchro-Lectric Modell LVF mit vier Geschwindigkeiten und vier Spindeln und einem Messbereich von 0 bis 100000 mPa·s) gemessen, wobei die Spindel des Viskosimeters jeweils exakt 3 Minuten laufen gelassen, der Wert abgelesen und aus diesem durch Multiplikation mit dem für die gewählte Geschwindigkeit festgelegten Faktor die Viskosität der Lösung berechnet wird.

Beispiele besonders bevorzugter hydratisierbarer Polymere sind: Alginsäure oder Alginat, z.B. Natriumalginat, mit einer Viskosität von 25 bis 2000 mPa·s, einem pH von etwa 7 und einem Molekulargewicht von etwa 200000; Pektin mit einer Viskosität von 50 bis 5000 mPa·s, einem pH von 3,8 bis 5,2 und einem Molekulargewicht von etwa 100000; Xanthan mit einer Viskosität von 25 bis 3000 mPa·s, einem pH von etwa 6 und einem Molekulargewicht von über 1000000; Galactomannan mit einer Viskosität von 50 bis 1000 mPa·s, einem pH von 4 bis 8 und einem Molekulargewicht von etwa 200000; Gelatine (Typ A oder B) mit einer Viskosität von 5 bis 200 mPa·s, einem pH von 4 bis 9 und einem Molekulargewicht von 10000 bis 100000; Natriumcarboxymethylcellulose mit einer Viskosität von 25 bis 8000 mPa·s, vorzugsweise 2500 bis 8000 mPa·s, mit einem Polymerisationsgrad von 500 bis 2000 und mit einem Substitutionsgrad von höchstens 3, d.h. höchstens

3, vorzugsweise 0,45 bis 1,45 und besonders bevorzugt 0,65 bis 0,95 Carboxymethylgruppen pro Anhydroglucoseeinheit; Celluloseether mit einer Viskosität von 3 bis 10000 mPa·s, einem Polymerisationsgrad von 40 bis 2000 und einem Substitutionsgrad von höchstens 3, insbesondere Hydroxyethylcellulose mit einer Viskosität von 3 bis 10000 mPa·s, vorzugsweise 25 bis 7000 mPa·s, und einem Substitutionsgrad von etwa 2,5, Hydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 10 bis 5000 mPa·s und einem Molekulargewicht von 80000 bis 10 1300000 und Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 3 bis 10000 mPa·s, mit einem Substitutionsgrad von 1 bis 2 und, vorzugsweise, einem Methyloxylgehalt von 18 bis 32% und einem Hydroxypropylgehalt von 7 bis 15%; Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von 17000 bis 90000; Polyacrylsäuren und Polyacrylate mit einem Molekulargewicht von 400000 bis 4000000 und beispielsweise einer Viskosität von etwa 30000 mPa·s; wobei sich die Viskositäts- und pH-Werte jeweils auf eine 1 %-ige wässrige Lösung beziehen.

Während einige der hydratisierbaren Polymere, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Celluloseether, eine weitgehend pH-unabhängige Viskosität aufweisen, tritt bei anderen, beispielsweise bei Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumalginat oder Polyacrylsäuren, im pH-Bereich des Magensaftes ein starker Viskositätsabbau auf. Dieser Unterschied kann daher ausgenutzt werden, um den Zerfall der Zusammensetzung im Magen gezielt zu beeinflussen. Wird beispielsweise als hydratisierbares Polymer Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumalginat oder eine Polyacrylsäure verwendet, wird einerseits im Mund die gewünschte hohe Viskosität erzielt, aber andererseits erreicht, dass die Zusammensetzung im Magen rasch zerfällt und damit eine rasche Wirkstofffreisetzung gestattet.

Die hydratisierbaren Polymere weisen vorzugsweise eine mittlere Korngrösse von höchstens etwa 1,0 mm, typischerweise etwa 0,01 bis 1,0 mm, auf. Ist eine möglichst rasche und gleichmässige Bildung einer zusammenhängenden, viskosen 5 Masse besonders wichtig, wird vorzugsweise eine kleine Korngrösse gewählt. In der Regel werden daher bevorzugt hydratisierbare Polymere mit einer mittleren Korngrösse von höchstens 200 µm, insbesondere höchstens 100 µm verwendet.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können gewünschtenfalls zwei oder mehrere, je mindestens ein hydratisierbares Polymer enthaltende Überzugsschichten aufweisen. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der Überzug aus zwei oder mehreren Schichten bestehen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass 10 die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers einer Schicht jeweils nicht grosser ist und vorzugsweise kleiner sein kann als die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers der benachbarten inneren Schicht des Überzugs. Auf diese Weise können die geschmacksmaskierenden Eigenschaften zusätzlich verbessert 15 und dennoch ein rasches Eindringen des Speichel gewährleistet werden, da der Speichel rasch in die äusserste Schicht eindringen kann und somit rasch eine zusammenhängende, viskose Masse mit schlüpfriger Oberfläche gebildet wird, während die innere Schicht bzw. die inneren Schichten zwar langsam mit Speichel reagieren, aber einen hochviskosen 20 Schleim erzeugen und damit eine äusserst wirksame Barriere gegen die Freisetzung von Wirkstoff bilden, was insbesondere im Falle von schlecht schmeckenden Wirkstoffen von Vorteil ist.

Vorzugsweise kann zu diesem Zweck die äusserste Schicht ein hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 25 bis 5000 mPa·s enthalten und die zweitausserste Schicht ein nicht-ionisches, hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 5000 bis 10000 mPa·s und/oder ein ionisches Polymer mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa·s, wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf eine 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung des Polymers beziehen.

Um eine möglich hohe Geschmacksmaskierung zu gewährleisten, wird in der zweitaussersten Schicht und in allfälligen weiteren inneren Schichten des Überzugs vorzugsweise ein hydratisierbares Polymer mit einer mittleren Korngrösse von höchstens 50 µm, beispielsweise 10-25 µm, verwendet werden. Die mittlere Korngrösse des hydratisierbaren Polymers der äussersten Schicht ist weniger kritisch, beträgt aber vorzugsweise nicht mehr als etas 200 µm.

Für die aus zwei oder mehreren Schichten bestehenden Überzüge eignen sich grundsätzlich alle oben genannten hydratisierbaren Polymere, soweit diese die verlangte Viskosität aufweisen. Vorzugsweise kann jedoch in der äussersten Schicht ein Polymer verwendet werden, das einen möglichst pH-unabhängigen Viskositätsaufbau gestattet. Als besonders geeignete hydratisierbare Polymere für die zweitausserste und allfällige weitere innere Schichten des Überzugs haben sich beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose mit einer Viskosität von 5000 bis 8000 mPa·s, Polyacrylsäure mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa·s und Celluloseether mit einer Viskosität von 5000 bis 10000 mPa·s erwiesen, während sich für die äusserste Überzugsschicht vor allem nicht-ionische hydratisierbare Polymere, insbesondere Polyvinylpyrrolidon und Celluloseether mit einer Viskosität von 25

bis 5000 mPa·s bewährt haben (wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf eine 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung des Polymers beziehen).

Gewünschtenfalls kann der Überzug auch aus einer einzigen Schicht bestehen, in welcher mindestens je eines der oben für die äusserste und die zweitausserste Schicht angegebenen hydratisierbaren Polymer im Gemisch vorliegen. Auf diese Weise können ähnliche Vorteile, aber in geringerem Ausmass, erzielt werden.

Die Überzugsschicht bzw. Überzugsschichten können jeweils ein oder mehrere hydratisierbare Polymere, gewünschtenfalls viskositätsregulierende Hilfsstoffe wie Siliziumdioxid und ferner andere übliche Hilfsstoffe, beispielsweise Aromastoffe, Geschmackstoffe, Süsstoffe, pH-regulierende Hilfsstoffe, porenbildenden Hilfsstoffe wie Alkalio- oder Erdalkalcarbonate oder -bicarbonate, oberflächenaktiven Hilfsstoffe, Tablettierhilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Tablettensprengmittel und Schmiermittel (z.B. Stearinsäure oder Magnesiumstearat) und weitere Hilfsstoffe wie Starke, Crospovidone, Croscarmelose, Talk und dergleichen enthalten, wobei Tablettierhilfsstoffe und Aroma-, Geschmacks- und Süsstoffe in der Regel nur in der äussersten Schicht eingesetzt werden, während andererseits die zweitäusserste Schicht und allfällige weitere innere Schichten vorzugsweise einen viskositätsregulierenden Hilfsstoff wie Siliciumdioxid und/oder einen basizitätserhöhenden Hilfsstoff wie Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat enthalten können.

Der Anteil an hydratisierbarem Polymer in den Überzugsschichten kann in Abhangigkeit des verwendeten Poly-

mers, der Verwendung von viskositätsregulierenden Hilfsstoffen, der gewünschten Verabreichungsform und dergleichen in gewissen Grenzen schwanken; er muss aber in jedem Fall ausreichend sein, dass bei Kontakt mit Speichel oder Wasser 5 eine zusammenhängende, viskose Masse entsteht. Die optimalen Mengen können von Fall zu Fall durch Zugabe von Wasser oder Speichel leicht ermittelt werden. Typischerweise kann die Menge an hydratisierbarem Polymer in der zweitäußersten Schicht etwa 0,25 bis 35 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreies Polymer und bezogen auf den im wesentlichen wasserfreien wirkstoffhaltigen Kern, und in der aussersten Schicht etwa 1 bis 30 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreies Polymer und bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Gesamtzusammensetzung, betragen.

15 Der Anteil der Überzugsschicht bzw. Überzugsschichten in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen kann vorzugsweise etwa 5 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, betragen, entsprechend etwa 5 bis 300 Gew.-% an im wesentlichen wasserfreiem Überzug bezogen auf den wirkstoffhaltigen Kern. Besteht der Überzug aus zwei oder mehreren Schichten, kann der Anteil der zweitäußersten Schicht typischerweise etwa 0,25 bis 50 Gew.-%, insbesondere etwa 0,5 bis 20 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 1 bis 10 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf den im wesentlichen wasserfreien wirkstoffhaltigen Kern, und der Anteil der äussersten Schicht typischerweise etwa 3 bis 60 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, 20 25 30 betragen.

Die überzogenen Teilchen können typischerweise einen maximalen Durchmesser von etwa 0,25 bis 12 mm aufweisen und beispielsweise mit dem erfindungsgemassen Überzug versehene Granulate, Pellets oder Tabletten sein. Je nach gewünschter Applikationsart können diese überzogenen Teilchen entweder direkt verabreicht oder in an sich bekannter Weise mit üblichen Hilfsstoffen zu anderen oralen Verabreichungsformen weiterverarbeitet werden. Beispielsweise können überzogene Pellets oder Granulate mit üblichen Tablettierhilfsstoffen zu Tabletten verpresst werden, die mehrere oder eine Vielzahl von überzogenen Teilchen enthalten. Vorzugsweise können ferner mit einer oder mehreren inneren Überzugschichten versehene Pellets oder Granulate durch Zumischen des äusseren Schichtmaterials und z.B. durch Verpressen zur Tablette mit einer erfindungsgemassen äusseren Überzugsschicht umhüllt werden, d.h. eine Tablette gebildet werden, die mehrere überzogene Teilchen enthält und in der die äusserste Überzugsschicht zugleich als Tablettierhilfsmittel dient. Im Falle solcher Zusammensetzungen, die aus mehreren überzogenen Teilchen bestehen, wird - unabhängig davon, ob diese als Pellets oder Granulate vorliegen oder in einer Tablette enthalten sind - bei Kontakt mit Speichel jeweils rasch eine viskose Masse gebildet, die ein Zusammenkleben der Teilchen bewirkt. Weiterhin kann die erfindungsgemasse Zusammensetzung z.B. als Tablette ausgebildet sein, in der die Überzugsschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten nicht auf das wirkstoffhaltige Teilchen aufgetragen wurde, sondern dieses in Form einer Manteltablette umhüllt. Geeignete Applikationsformen und geeignete Weiterverarbeitungsmethoden sind dem Fachmann grundsätzlich geläufig.

Ferner kann die erfindungsgemasse Zusammensetzung beispielsweise aus einem einzigen überzogenen Teilchen mit

einem maximalen Durchmesser von etwa 3 bis 12 mm bestehen und z.B. eine mit dem erfindungsgemässen Überzug versehene Tablette sein, da die hohe Gleitfähigkeit des Überzugs auch das Schlucken von Teilchen mit einem maximalen Durchmesser 5 von mehr als 7 mm noch problemlos gestattet; vorzugsweise kann in diesem Fall der Überzug aus mindestens zwei Schichten bestehen.

Gemass einer weiteren bevorzugten Applikationsform können im wesentlichen wasserfreie erfindungsgemäss Zusammensetzungen mit einer dosierten Menge von etwa 30 bis 300 10 Gew.-%, beispielsweise etwa 100 Gew.-% Wasser, bezogen auf die wasserfreie Zusammensetzung, versetzt werden, wobei das Wasser innert weniger Sekunden aufgesaugt wird und eine einzige, zusammenhängende, viskose Masse mit ausreichender 15 Konsistenz gebildet wird, dass sie, ohne zu zerfallen, problemlos mit der Hand oder mittels eines Löffels oder Spatels entnommen werden kann. Die erhaltene "weiche" Formulierung weist somit einen Wassergehalt von etwa 23 bis 75 20 Gew.-%, beispielsweise 50 Gew.-%, bezogen auf die wasserhaltige Zusammensetzung, auf, und sie besitzt eine nicht klebende Oberfläche. Diese Applikationsart eignet sich insbesondere für die Einnahme mehrerer überzogener Teilchen, beispielsweise für die Einnahme einer dosierten Menge überzogener Pellets oder Granulate oder für die Einnahme einer 25 mehrere überzogene Teilchen enthaltenden Tablette, und sie ermöglicht insbesondere die Einnahme sehr hoher Mengen von bis zu 10 g und mehr, ohne dass Schluckschwierigkeiten entstehen oder die Gefahr besteht, dass wirkstoffhaltige Teilchen in Mund zurückbleiben.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der neuen pharmazeutischen Zusammen-

setzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein oder mehrere Teilchen, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge, mit einer oder mehreren Schichten überzieht, wobei

5 (a) die Schicht bzw. die Schichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet,

10 die den Austritt von Wirkstoffteilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und

15 (b) die Schicht bzw. die ausserste Schicht eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält,

20 dass man, gewünschtenfalls, die überzogenen Teilchen zusammen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine galenische Darreichungsform bringt und

25 dass man, gewünschtenfalls, die Zusammensetzung mit Wasser in einer Menge von bis zu etwa 300 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, versetzt.

Das Auftragen der Überzugsschichten auf die wirkstoffhaltigen Teilchen kann in an sich bekannter Weise nach gangigen Methoden erfolgen, beispielsweise durch abwechselndes Befeuchten und Beschichten mit einer Pulvermischung im Sphäronizer oder durch Aufsprühen einer Lösung oder Suspension der Schichtmaterialien. Diese und weitere geeignete Methoden sind dem Fachmann bestens geläufig. Wird der im wesentlichen wasserfreien Zusammensetzung Wasser zugesetzt, kann dies grundsätzlich in beliebigen Mengen bis zu etwa 300 Gew.-% erfolgen; vorzugsweise können jedoch etwa 30 bis 300 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zu-

sammensetzung, zugesetzt werden, um die oben erwähnte "weiche" Formulierung zu erhalten.

Die erfindungsgemass verwendeten wirkstoffhaltigen Kerne können ebenfalls in an sich bekannter Weise nach üblichen Methoden erhalten werden. Gewünschtenfalls kann der Kern pH-regulierende Zusätze enthalten oder mit einer geschmackskaschierenden, magensaftresistenten oder die Wirkstofffreigabe verzögernden Lackschicht überzogen sein. Geeignete Materialien und Methoden sind dem Fachmann bestens bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls eine Arzneimittelpackung, umfassend eine erfindungsgemäss phar-mazeutische Zusammensetzung und die Anweisung, die Zusammensetzung durch direkte Applikation in den Mund einzunehmen oder vor der Einnahme mit einer Menge von 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung, zu versetzen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine Methode zur Behandlung oder Verhutung von Krankheiten durch orale Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend die Herstellung der erfindungsgemassen Zusammensetzung, gewünschtenfalls die Zugabe einer dosierten Menge von 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die Zusammensetzung, und die direkte Applikation in den Mund, wobei vorzugsweise die Einnahme der Zusammensetzung auch ohne Einnahme einer Flüssigkeit erfolgen kann.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die unter der Einwirkung von Speichel gebildete zusammenhängende, viskose Zusammensetzung, d.h. eine pharmazeutische Zusam-

mensetzung zur oralen Verabreichung, umfassend ein oder mehrere Teilchen, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge enthalten, und eine durch Kontakt mit Speichel gebildete, zusammenhängende, viskose, an 5 der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse, die das wirkstoffhaltige Teilchen bzw. die wirkstoffhaltigen Teilchen umhüllt, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert und das 10 Schlucken der Zusammensetzung erleichtert, und die eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels und mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer in mindestens teilweise hydratisierter Form enthält.

15 Weitere bevorzugte Aspekte der erfindungsgemässen Zusammensetzung und deren Herstellung und Applikation ergeben sich aus den nachfolgenden Erläuterungen und den Ausführungsbeispielen.

Zur Herstellung der erfindungsgemässen Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe im allgemeinen üblichen Hilfsstoffen zu Granulaten, Pellets, runden oder oblongen Tablettenerkernen etc. mit einem Durchmesser von typischerweise etwa 0,1 bis 10 mm verarbeitet. Die Herstellung dieser wirkstoffhaltigen Teilchen kann in an sich bekannter Weise 20 erfolgen.

Zur Herstellung von Granulaten mischt man beispielsweise den Wirkstoff mit Hilfsstoffen wie mikrokristalline Cellulose oder Lactose und befeuchtet die homogene Masse mit einer Bindemittellosung. Nach der Befeuchtung wird das 25 Granulat gesiebt und getrocknet und eine staubfreie Frak-

tion von Teilchen mit einem Durchmesser von beispielsweise 0,1 bis 2,5 mm, vorzugsweise 0,25 bis 1,5 mm, abgesiebt.

Zur Herstellung von Pellets können alle gangigen Pellet-Herstellungsverfahren eingesetzt werden. Häufig geht man dabei von Starterkernen aus. Diese können beispielsweise mit Stärke ausgerundete Zuckerkugelchen, sphäroide Kristalle wie Saccharose, Weinsaure, Zitronensaure oder ähnliche, preiswerte und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe sein und typischerweise einen Durchmesser von 0,1 bis 2 mm, vorzugsweise 0,4 bis 1,0 mm aufweisen. Nach der Befeuchtung mit einer Klebstofflösung wird der Wirkstoff als Pulver oder in gelöster oder suspendierter Form auf die Starterkerne aufgetragen. Im Falle von Wirkstofflösungen oder -suspensionen kann die Beschichtung der Starterkerne mit Vorteil in einem Wirbelschichtverfahren durch kontinuierliches Besprühen der Teilchen mit der Wirkstofflösung oder -suspension erfolgen. Bei der Pulverbeschichtung erfolgt die Beladung der Starterkerne zweckmäßigerverweise durch abwechselndes Befeuchten mit Klebstofflösung und Auftragen des Wirkstoffpulvers. Dem Wirkstoffpulver können gewünschtenfalls Hilfsstoffe wie Bindemittel, Siliziumdioxid oder Talk zugesetzt werden, um den Rundungsprozess optimal zu gestalten. Gewünschtenfalls kann die Klebstofflösung auch eine retardierende oder magensaftresistente Lacklösung oder -emulsion sein, um die Freisetzung des Wirkstoffes aus den beladenen Pellets zu beeinflussen. Gewünschtenfalls kann man den Wirkstoffpulvermischungen auch pH-regulierende, saure oder basische Hilfsstoffe zusetzen, die durch Schaffung eines entsprechenden Mikromilieus die Auflösung des Wirkstoffes beeinflussen. Geeigte Materialien und Methoden sind dem Fachmann bestens bekannt.

Die Herstellung der Pellets kann vorzugsweise in einem sogenannten Spharonizer erfolgen. Hierbei werden die Starterkerne in einen mit einer drehenden Bodenplatte versehenen Kessel eingefüllt, in welchem sie auf der einen Seite mit einer Klebstoff- oder Polymerlösung besprührt und auf der gegenüberliegenden Seite über eine Dosierwaage mit dem Wirkstoffpulver bestäubt werden. In einem kontinuierlichen Prozess lässt sich auf diese Weise das Gewicht durch Beladung mit Pulver innert einer Stunde verdoppeln, wobei üblicherweise bis zu etwa 6 Teile Wirkstoffpulver auf 1 Teil Starterkerne aufgetragen werden können.

Eine weitere, für die erfindungsgemassen Zusammensetzungen geeignete Methode basiert auf der Extrusion und Sphäronisation. Hierbei werden die Wirkstoffe mit plastifizierenden Hilfsstoffen vermischt, befeuchtet und extrudiert. Das Extrudat mit einem Durchmesser von typischerweise etwa 0,4 bis 2 mm wird in den Sphäronizer übergeführt, wo es in zylinderförmige Teilchen zerbricht, die unter dem Einfluss der Zentrifugalkraft zu Kugelchen gerundet werden. Gewünschtenfalls kann das Freisetzungerverhalten der Wirkstoffpellets in bekannter Weise mit Polymerlösungen, retardierenden, lösungsvermittelnden oder pH-regulierenden Hilfsstoffen etc. beeinflusst werden.

Ferner können gewünschtenfalls Wirkstoffgranulate nach bekannten Methoden in Gummimatrizen zu Teilchen von etwa 1 mm isostatisch verpresst oder mit Spezialstempeln zu runden oder oblongen, etwa 1 bis 10 mm grossen Teilchen tablisiert werden.

Die erhaltenen wirkstoffhaltigen Teilchen können vor der Umhüllung mit dem erfindungsgemässen Überzug gewünsch-

tenfalls mittels Besprühen mit Lack-Polymerlösungen in an sich bekannter Weise mit Diffusionsmembranen, erodierenden Membranen und/oder magensaftresistenten Membranen überzogen werden, womit die Freisetzungsscharakteristik der erfundenen 5 erfindungsgemässen Zusammensetzungen in weiten Grenzen variiert und gegebenenfalls eine zusätzliche Geschmacksmaskierung erreicht werden kann.

Die wirkstoffhaltigen Teilchen, die vorzugsweise einen maximalen Durchmesser von etwa 0,1 bis 10 mm, besonders 10 bevorzugt etwa 0,25 bis 1,5 mm, aufweisen können, werden anschliessend mit einer oder mehreren, ein hydratisierbares Polymer enthaltenden Schichten überzogen. Die Auftragung der Schicht bzw. Schichten kann nach den üblichen Methoden und mit üblichen Geräten erfolgen, die dem Fachmann bestens 15 bekannt sind. Bevorzugte Methoden und Anwendungsmöglichkeiten sind in Ausführungsbeispielen veranschaulicht und werden nachfolgend anhand einiger beispielhafter Formulierungen und Verabreichungsformen naher erläutert.

Im Falle des sehr bitter schmeckenden Loperamids, das 20 der Patient bei starker Diarrhoe auch ohne Wasser überall einnehmen können sollte, kann eine erfindungsgemäss Formulierung beispielsweise dadurch erhalten werden, dass man Loperamid mit üblichen Hilfsstoffen zu einem 5 mm grossen Formling verpresst und den Formling in einer Beschichtungsapparatur mit Suspension aus Natriumalginat und Polyvinyl-pyrrolidon K 90 überzieht, wobei, bezogen auf das Gewicht 25 des Formling, beispielsweise etwa 8 Gew.-% an Polymeren aufgetragen werden können. Anschliessend wird der überzogene Formling mit einer ausseren Polymerschicht aus einem niedriger viskosen Polymer, Zitronensaure, Aspartam und Zitronenaroma 30 beschichtet.

In der Regel steht Reisenden in tropischen Ländern beim Auftreten einer starken Diarrhoe kein mikrobiologisch einwandfreies Wasser zur Einnahme einer Loperamid-Tablette oder -Kapsel zur Verfügung. Bei Einnahme der beschriebenen 5 Erfindungsgemässen Formulierung bewirkt jedoch die aussere Polymerschicht einen spontanen Speichelfluss in ausreichender Menge, der es ohne weiteres ermöglicht, den durch die hochviskose, zähe Gelschicht umhüllten Loperamid-Formling auch ohne Zuhilfenahme von Wasser zu schlucken. Da die Viskosität von Natriumalginat bei niedrigem pH stark abfällt, zerfällt die Tablette im Magen und der Wirkstoff wird rasch freigesetzt.

Im Falle von extrem schlecht schmeckenden, bitteren Wirkstoffen wie z.B. Ciprofloxacin können beispielsweise 15 Wirkstoffgranulate oder -pellets zunächst mit einem geschmacksmaskierenden Überzug versehen werden. Hierzu können die Teilchen beispielsweise in bekannter Weise mit magensaftresistenten oder speichelresistenten Lacken überzogen oder vorzugsweise mit einer hydratisierbaren, hochviskosen, 20 inneren Polymerschicht gemass der vorliegenden Erfindung umhüllt werden. Als hydratisierbares Polymer eignet sich insbesondere mikronisierte Natriumcarboxymethylcellulose höchster Viskosität mit einer mittleren Korngrösse von etwa 10 bis 25 µm, die beispielsweise als Polymerpulver auf die 25 mit einem Alkohol/Wasser-Gemisch befeuchteten Wirkstoffteilchen aufgetragen oder als Suspension in einem alkoholischen Lösungsmittel auf die Teilchen aufgesprührt werden kann. Dadurch erreicht man in einfacher Weise eine sehr gleichmässige Verteilung des Polymers auf den Wirkstoffteilchen, was für eine perfekte Speichelresistenz wichtig ist. Je nach gewunschter Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung kann man, bezogen auf das Gewicht der Wirkstoff-

teilchen, beispielsweise etwa 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise etwa 1 bis 10 Gew.-% an Polymer auftragen. Die überzogenen Wirkstoffteilchen werden anschliessend mit einer äusseren Polymerschicht überzogen, die mindestens ein niedriger viskoses, hydratisierbares Polymer, mindestens ein speichelflussförderndes Mittel und gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Süsstoffe, Geschmacksstoffe, pH-regulierende, porenbildenden oder oberflächenaktive Hilfsstoffe und/oder Tablettierhilfsstoffe enthält, die das Eindringen des Speichels in die innere Polymerschicht erleichtern. Die äussere Polymerschicht kann vorzugsweise in einer Menge von etwa 5 bis 150 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der mit dem inneren Überzug versehenen Wirkstoffteilchen, aufgetragen werden.

Die Art und Menge des eingesetzten hydratisierbaren Polymers hängt bis zu einem gewissen Grad von der gewünschten Applikationsart ab. Werden beispielsweise überzogene Granulate oder Pellets z.B. mit Hilfe eines Löffels direkt in den Mund appliziert, so ist es wichtig, dass das Polymer die Teilchen innert weniger Sekunden zu einem konsistenten, zusammenhängenden, weichen "Teilchenbrei" zusammenklebt, wobei insbesondere bei extrem bitter schmeckenden Wirkstoffen vermieden werden muss, dass Teilchen in der Mundhöhle zurückbleiben können. Auf diese Weise können Mengen von z.B. 3 bis 4 g oder notfalls auch Mengen bis zu etwa 10 g noch problemlos und quantitativ geschluckt werden. Versucht man dagegen übliche retardierte Pellets in solchen Mengen zu schlucken, so ist es unvermeidlich, dass einige Pellets zwischen die Zähne oder in die Backentaschen geraten, so dass die Gefahr besteht, dass in der Mundhöhle allmählich 30 Wirkstoff freigesetzt wird oder die Geschmacksmaskierung durch Kaubewegungen zerstört wird.

In einer weiteren, sehr vorteilhaften Applikationsform können erfindungsgemäße Pellets oder Granulate beispielsweise in einen Pelletspender, aus dem dosierte Mengen in einen kleinen Becher abgegeben werden können, gefüllt werden oder in tiefgezogene Nämpfchen verpackt und mit einer Folie verschlossen werden. Geeignete Pelletspender und Verpackungsmaterialien sind dem Fachmann bestens bekannt. Vor der Verabreichung werden die erfindungsgemäßen Teilchen im Becher bzw. Nämpfchen z.B. mit Hilfe eines mitgelieferten Messlöffels mit einer dosierten Menge Wasser übergossen, wobei die Teilchen innert weniger Sekunden das zugefügte Wasser aufsaugen und in eine weiche, konsistente, zusammenhangende und die Wirkstoffteilchen umhüllende Masse übergehen, die an den Wänden des Bechers bzw. Nämpfchens nicht klebt. Hierbei bleibt die Formulierung bei Zugabe von Mengen von bis zu 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf das Gewicht der überzogenen Teilchen, in der Regel ausreichend konsistent, so dass sie mit der Hand oder mit Hilfe eines Spatels oder Löffels quantitativ entnommen werden kann. Appliziert man diese hydratisierte Formulierung auf die Zunge, so kann sie - unterstützt durch den eintretenden Speichel- fluss - sehr leicht geschluckt werden.

Ein grosser Vorteil dieser Applikationsform besteht darin, dass auf diese Weise nahezu jede gewünschte Menge an Wirkstoff appliziert werden kann. Beispielsweise können Mengen von bis zu 10 g mit einem Wirkstoffgehalt von bis zu etwa 5 g geschluckt werden, ohne dass Schluckschwierigkeiten irgendwelcher Art auftreten. Überdies lässt sich die Masse unter der Einwirkung von Speichel mit der Zunge leicht in kleinere schluckfähige Klumpen formen, so dass gewünschtenfalls auch höhere Mengen problemlos eingenommen werden können. Ferner hat diese Applikationsform den Vor-

teil, dass die überzogenen Wirkstoffteilchen bereits vor der Einnahme zusammengeklebt werden und ein Wegdiffundieren von Wirkstoffteilchen in der Mundhöhle von vorneherein ausgeschlossen ist.

5 Erfindungsgemass überzogene Teilchen wie Pellets oder Granulate können ferner zu Tabletten weiterverarbeitet werden. Hierzu können die Teilchen mit üblichen Tablettierhilfsstoffen gemischt und in an sich bekannter Weise zu Tabletten verpresst werden. Vorzugsweise können jedoch all-
10 fällige Tablettierhilfsstoffe im Überzug der Teilchen enthalten sein und die überzogenen Teilchen ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe direkt zu Tabletten verpresst werden, womit ein allfälliges Entmischen von Hilfsstoffen und Teilchen ausgeschlossen ist. Zur Herstellung von Tabletten, die eine
15 Vielzahl von überzogenen Teilchen enthalten, werden daher vorzugsweise Teilchen wie Pellets oder Granulate verwendet, die einen aus mindestens zwei Schichten bestehenden Überzug aufweisen und die in der äussersten Überzugsschicht neben mindestens einem hydratisierbaren Polymer, mindestens einem
20 speichelflussfördernden Mittel und allfälligen Hilfsstoffen, wie Süsstoffe und Aromen, vorzugsweise auch einen oder mehrere Tablettierhilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose und allenfalls weitere, das Eindringen von Speichel erleichternde Hilfsstoffe wie Stärke, Crospovidone,
25 Croscarmelose und Siliziumdioxid enthalten können. Selbst bei geringem Pressdruck formen sich diese Teilchen zu einer gut zusammenhaltenden Tablette und infolge der leichten Verformbarkeit der äussersten Schicht wird die geschmackskaschierende Wirkung der inneren Schicht bzw. der inneren
30 Schichten nicht zerstört. Bei Applikation in den Mund entsteht sofort eine verstärkter Speichelfluss und der Speichel dringt rasch in die Tablette ein und wandelt diese in

einen weichen, zusammenhängenden, mit der Zunge formbaren "Teilchenbrei" um.

Wie bereits oben anhand der Loperamid-Formulierung illustriert, kann die erfindungsgemasse Zusammensetzung auch aus einem einzigen überzogenen Teilchen bestehen und beispielsweise eine mit dem erfindungsgemassen Überzug versehene Tablette sein. In diesen Fällen ist es im allgemeinen bevorzugt, einen aus mindestens zwei Schichten bestehenden Überzug mit den oben erläuterten Eigenschaften zu verwenden. Vorzugsweise kann eine solche Formulierung auch dadurch erhalten werden, dass die ausserste Schicht nicht auf das Teilchen aufgetragen wird, sondern dieses in Form einer Manteltablette umhüllt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Viskositätsangaben beziehen sich jeweils auf eine 1 %-ige wässrige Lösung. Prozentangaben bezeichnen jeweils Gew.-%, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben wird. Als hydratisierbare Polymere und Hilfsstoffe wurden in den Beispielen handelsübliche Materialien wie Polyvinylpyrrolidon K 25 oder Polyvinylpyrrolidon K 90 (BASF, Ludwigshafen/BRD), Crospovidone bzw. Polyplasdone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon; BASF, Ludwigshafen/BRD bzw. ISP/BRD), Croscarmelose (quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose; FMC, Brüssel/Belgien), Blanose 7H4 oder Blanose 7H9 (Natriumcarboxymethylcellulose; Aqualon, Düsseldorf/BRD), Culminal (Methylcellulose; Hercules, Milldate/USA), Natrosol 250 HHX (Hydroxyethylcellulose; Aqualon, Düsseldorf/BRD), Hydroxypropylcellulose LH 11 oder Hydroxypropylcellulose LH 20 (Shinetsu, Tokio/Japan), Klucel L (Hydroxypropylcellulose; Shinetsu, Tokio/Japan), Metolose 60 SH-50 (Hydroxypropylmethylcellulose; Shinetsu,

Tokio/Japan), Pharmacoat (Hydroxypropylmethylcellulose; Shinetsu, Tokio/Japan), Tablettose (Lactose; Meggle, Waserburg/BRD), Eudragit L- oder Eudragit S-Lack (Methacrylsäure-Polymer Typ A bzw. B; Röhm, Darmstadt/ BRD) und Eudragit RS-Lack (Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B; Rohm, Darmstadt/BRD) verwendet.

Beispiel 1

Herstellung des Wirkstoffkerns:

Ciprofloxacin-Base, mikronisiert, oder
10 Ciprofloxacin-Hydrochlorid 2000 g
Crosppovidone XL-M (Polyplasdone XL-M) 110 g
Polyvinylpyrrolidon K 90 60 g
Wasser 900 g
Ethanol 1800 g
15 Polyvinylpyrrolidon wird im Gemisch von Ethanol und Wasser gelöst; anschliessend werden die restlichen Pulver unter starkem Scheren in die Lösung eingerührt. Die 44,6 %-ige Suspension wird in einer Wirbelschichtapparatur bei einer Zulufttemperatur von 40°C auf 1,5 kg gesiebte Saccharose-
20 Kristalle mit einem Durchmesser von 0,3 bis 0,6 mm aufgesprührt. Die getrockneten und gesiebten Teilchen (0,5-1,0 mm Durchmesser) enthalten ca. 54% Wirkstoff.

Auftragen der Polymerschicht:

In einem Sphäronizer werden die Teilchen, jeweils
25 nach vorherigem Befeuchten, portionenweise mit einer Pulvermischung aus
50 g Natriumchlorid (gemahlen),
50 g Natriumsaccharinat (gemahlen) und
50 g Natriumcarboxymethylstärke
30 beschichtet.

Danach werden die Teilchen, jeweils nach Befeuchten mit Ethanol/Wasser 1:1, mit einer Pulvermischung aus
275 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H9, 8000
mPa·s) und
5 75 g Talk
beschichtet.

Beispiel 2

88 Gewichtsteile der im Beispiel 1 erhaltenen Pellets werden im Sphäronizer, jeweils nach vorherigem Befeuchten
10 mit einer 10 %-igen ethanolischem Lösung von Polyvinylpyr-
rolidon K 25, mit 12 Gewichtsteilen einer Mischung aus
Mannit 4 Teile
Xanthan-Pulver (3000 mPa·s, MG 1000000) 4 Teile
Mononatriumcitrat 3 Teile
15 Natriumcyclamat/Natriumsaccharinat 9:1 0,25 Teile
Zitronen-Pulveraroma 0,25 Teile
Siliziumdioxid 0,5 Teile
(Mengenangaben der Komponenten in Gewichtsteilen) beschich-
tet.

20 Danach wurden die Pellets zur Verbesserung der mecha-
nischen Stabilität noch mittels einer Lösung, enthaltend 6
Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose in Ethanol/Wasser 9:1,
mit 0,5 Gew.-% (bezogen auf die eingesetzten Pellets) Hy-
droxypropylmethylcellulose überzogen.

25 Fügt man Wasser oder Speichel zu diesen Pellets bil-
det sich nahezu momentan eine klebende, zähviskose Schicht
um die Pellets, die einerseits eine Diffusion des extrem
bitter schmeckenden Wirkstoffes in die Mundhöhle für minde-
stens 3-5 Minuten verhindert und andererseits ein Zusamen-

kleben der dosierten Pellets zu einem zusammenhängenden, weichen, verformbaren Teilchenbrei bewirkt.

Beispiel 3

Aus Ciprofloxacin-Hydrochlorid, mikrokristalliner Cellulose, Polyethylenglykol 6000 und Hydroxypropylcellulose LH 20 (Shin-Etsu, Japan) wird in an sich bekannter Weise eine plastifizierte Masse, enthaltend 80 Gew.-% Wirkstoff, hergestellt und durch Extrusion und Spharonisation in Pellets mit einem Durchmesser von 0,6-1,25 mm übergeführt. 3 kg dieser Pellets werden im Spharonizer, jeweils nach vorherigem Befeuchten mit einer 10 %-igen ethanolischen Polyvinylpyrrolidonlösung, mit 150 g gemahlenem Natriumcarbonat beschichtet. Anschliessend werden die Pellets in einer Filmcoatinganlage durch Besprühen mit einer 8 %-igen ethanolischen Lösung mit
50 g Ethylcellulose (7 mPas) und
25 g Talk
überzogen. Die erhaltenen Pellets sind wenigstens 5 Minuten speichelresistent und man verspürt während dieser Zeit praktisch keinen bitteren Geschmack im Mund.

3,1 kg der erhaltenen Pellets werden in einem Spharonizer mittels einer Zweistoffdüse mit einer 25 %-igen ethanolischen Suspension von
70 g mikronisierter Natriumcarboxymethylcellulose
(Blanose 7H4, 8000 mPas, mittlere Korngrösse 20 µm) und
23 g Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 60 SH-50, 25 mPas)
besprührt.

3,15 kg der erhaltenen, überzogenen Pellets werden im Spharonizer jeweils nach vorherigem Befeuchten mit Ethanol/Wasser 1:1 mit einer Pulvermischung aus

α-Lactosemonohydrat (200 mesh)	200 g
5 Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 HHX, 3000 mPa·s)	200 g
Mononatriumcitrat (Pulver)	100 g
Natriumcyclamat/Natriumsaccharinat 9:1	12 g
Apfel-Trockenaroma	11 g
Siliciumdioxid	4 g
10 Hydroxypropylcellulose LH 11	15 g

beschichtet. Vor dem Trocknen und Sieben werden die Pellets noch mit einer 6 %-igen Hydroxypropylmethylecellulose-Lösung (Ethanol/Wasser 8:2) überzogen bis zu einer Gewichtszunahme um 0,5%. 98% der Teilchen weisen einen maximalen Durchmesser zwischen 0,8 und 1,6 mm auf; der Wirkstoffgehalt beträgt 54%.

Beispiel 4

In eine Hartgelatine-Kapsel der Grösse 000 (ohne Verschlussrille) füllt man 926 mg Pellets des Beispiels 3.

20 Nach Offnen der Kapsel durch Abziehen des Kapseloberteils entleert man die erfindungsgemassen Teilchen auf einen Teelöffel. Appliziert man diese Teilchen mittels des Löffels auf die Zunge, so entsteht ein spontaner Speichelfluss, der die Teilchen in wenigen Sekunden zu einem wohlschmeckenden 25 Teilchenbrei zusammenklebt. Der gelartige Brei klebt weder an der Zunge noch an den Zähnen und kann leicht geschluckt werden.

Versetzt man die Teilchen auf dem Löffel mit ca. 1 ml Wasser, verschmelzen die Pellets innert 10 Sekunden zu einem viskosen, zusammenhängenden, an der Oberfläche nicht

klebenden Brei. Dieser Teilchenbrei ist sehr leicht zu schlucken, ohne dass Teilchen in der Mundhöhle zurückbleiben.

Beispiel 5

5 Je 1,85 g der nach Beispiel 3 erhaltenen Ciprofloxacin-Teilchen werden in runde, tiefgezogene PVC-Näpfe (PVC-Ausgangsfolie 250 µm) gefüllt und die Näpfe mit einer Peel-off-Folie verschlossen. Zur Applikation zieht man die Peel-off-Folie ab und fügt mit einem Applikatorlöffel 2 g Wasser
10 in den tiefgezogenen Napf mit den Pellets. Das Wasser wird sofort aufgesaugt und die erfindungsgemässen Pellets gehen innert 10 Sekunden in einen viskosen, zusammenhangenden, an der Oberfläche nicht klebenden Pelletbrei über. Mit dem Spatelteil des Applikators lässt sich der zusammenhängende
15 Brei quantitativ aus dem Napf entnehmen. Der an der Oberfläche gelartige Teilchenbrei lässt sich leicht quantitativ schlucken, ohne dass Teilchen in der Mundhöhle verbleiben.

Beispiel 6

Je 1,85 g der nach Beispiel 3 erhaltenen Ciprofloxacin-Teilchen werden in runde, tiefgezogene, biplane Näpfe (Durchmesser 20 mm, Tiefe ca. 10 mm) gefüllt und die Näpfe mit Peel-off-Folie verschlossen. Die PVC-Ausgangsfolie hat eine Dicke von 150-200 µm. Zur Applikation zieht man die Peel-off-Folie ab und fügt mit dem Applikator 1,5 g Wasser
20 zu den Ciprofloxacin-Teilchen. Das Wasser wird sofort aufgesaugt und die erfindungsgemässen Pellets bilden innert 30 Sekunden eine viskose, zusammenhangende, biplane Pelletbrei-Tablette. Drückt man von unten gegen den flexiblen Napf, so kann die Pelletbrei-Tablette quantitativ herausge-

drückt werden. Sie ist an der Oberfläche gelartig und nicht klebend, und sie kann mit den Fingern aufgenommen und in den Mund gesteckt werden. Unter der Einwirkung des einsetzenden Speichelflusses kann die Tablette mit der Zunge zu einem oder zwei länglichen, gut schluckbaren Breistücken geformt werden.

Beispiel 7

Ciprofloxacin-Pellets gemäss Beispiel 2 werden in einen Pelletspender gefüllt, der durch einmaliges Drehen des Dosierkopfes ca. 1,85 g Pellets in einen aufgesteckten Napf abgibt. Wie im Beispiel 5 beschrieben, kann mittels eines Applikators eine dosierte Menge Wasser in den Napf gegeben und der gebildete viskose zusammenhängende Pelletbrei mit einem rund geformten Spatel quantitativ entnommen werden.

15

Beispiel 8

Zur Herstellung von Loperamid-haltigen Teilchen werden folgende Komponenten eingesetzt:

		pro Teilchen
20	Loperamid	0,2 kg
	Lactose	5,0 kg
	Polyvinylpyrrolidon	0,2 kg
	mikrokristalline Cellulose	1,0 kg
	Maisstärke	0,6 kg
	wobei der mikronisierte Wirkstoff und die Hilfsstoffe ge-	
25	mischt und mit Wasser befeuchtet werden und die befeuchtete Masse durch ein 2,0 mm-Sieb gedrückt wird. Nach der Trocknung siebt man durch ein 0,8 mm-Sieb, fügt pro Teilchen 4,5 mg Crospovidone und 0,5 mg Magnesiumstearat hinzu und ver-	

presst das Gemisch zu bikonvexen Teilchen mit einem Durchmesser von 5 mm.

Auf 6,0 kg der erhaltenen Teilchen (80000 Teilchen) werden 400 g Natriumalginat (2000 mPa·s, mittlere Korngrösse 5 15 µm) und 50 g Polyvinylpyrrolidon K 90 als Lösung bzw. Suspension in 1,2 kg Isopropanol aufgesprührt. Anschliessend wird auf die überzogenen Teilchen eine aussere Überzugs-schicht aufgebracht, indem man die Teilchen mit einer Sus-pension aus
10 820 g Zitronensaure,
160 g Natriumsaccharinat,
25 g Zitronen-Flüssigaroma,
150 g Hydroxypropylcellulose (Klucel L, 20 mPa·s),
250 g Talk und
15 2645 g Ethanol (75 %-ig)
besprucht. Die Teilchen erzeugen nahezu momentan in der Mundhöhle einen beachtlichen Speichelfluss, mit dem ohne weiteres Wasser das mit einer zähviskosen, zusammenhängen-den Schicht umhüllte Teilchen geschluckt werden kann. Der 20 bittere Geschmack des Loperamids tritt nicht auf.

Beispiel 9

3 kg Lactose-Granulatteilchen (Tablettose, 0,3-0,6 mm) werden in einer Beschichtungsapparatur mit einer Lösung aus
25 75 g Loperamid,
75 g Natriumsaccharinat,
150 g Natriumchlorid,
200 g Wasser und
800 g Ethanol

überzogen. Die erhaltenen Teilchen werden in einem Späronizer, jeweils nach vorherigem Befeuchten mit 10 %-iger ethanolischer Polyvinylpyrrolidon-Lösung, mit einem Gemisch aus 235 g Xanthan-Pulver (3000 mPa·s) und

5 50 g Talk

und anschliessend mit einem Gemisch aus

1,5 kg mikrokristalliner Cellulose,

0,2 kg Zitronensäure (Pulver),

0,1 kg Aspartam,

10 0,1 kg Orangen-Trockenaroma und

150 g Methylcellulose (Culminal, 3000 mPa·s)

überzogen. Die getrockneten Teilchen werden zu biplanen Tabletten mit einem Gewicht von 150 mg (8 mm Durchmesser) verpresst. Innert 20 Sekunden ergeben die Tabletten im Mund

15 infolge des angeregten Speichelflusses einen zusammenhängenden, weichen, viskosen Teilchenbrei, der ohne Wasser sehr leicht zu schlucken ist. Der bittere Geschmack des Loperamids ist nicht festzustellen.

Beispiel 10

20 Auf 3,0 kg gemäss Beispiel 3 hergestellter, mit einer Schicht aus Natriumcarboxymethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose überzogener Ciprofloxacinhydrochlorid-Teilchen (ohne speichelflussfördernde äussere Schicht) wird, jeweils nach vorherigem Befeuchten mit einer 10 %-igen ethanolischen Polyvinylpyrrolidon-Lösung (Verbrauch: 1,3 kg Lösung), portionenweise ein Gemisch aus 1,7 kg mikrokristalline Cellulose, 0,3 kg Natriumcarboxymethylstärke, 0,15 kg Zitronensäure, 30 0,4 kg Hydroxypropylmethylcellulose (7,5 mPa·s), 0,05 kg Aspartam und

0,1 kg Zitronenaroma-Trockenpulver.
aufgetragen. Nach dem Trocknen haben die Teilchen einen Gehalt von ca. 33 Gew.-% Ciprofloxacin-Hydrochlorid.

Aus diesen Teilchen werden nach dem Zumischen von 0,5
5 Gew.-% Magnesiumstearat bei geringem Druck biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 20 mm und einem Wirkstoffgehalt von 750 mg Ciprofloxacin-Hydrochlorid gepresst. Die Härte der Tabletten beträgt ca. 60 N. Legt man eine Tablette auf die Zunge, bewirkt der einsetzende Speichelfluss
10 innert 20 Sekunden die Bildung eines zusammenhängenden, viskosen Teilchenbreis, der an der Zunge, dem Gaumen und den Zähnen nicht klebt und der leicht geschluckt werden kann.

Beispiel 11

15 3 kg in an sich bekannter Weise hergestellte, magensaftresistente Pellets mit Wirkstoffgehalt von 73 Gew.-% 5-Aminosalicylsäure werden in einem Sphäronizer, jeweils nach vorherigem Besprühen mit einer 10 %-igen Polyvinylpyrrolidon-Lösung in Ethanol/Wasser 7:3, mit einem Pulvergemisch
20 aus
100 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000 mPas, mittlere Korngrösse 20 µm),
25 g Mononatriumcitrat,
15 g Aspartam und
25 30 g Vanillin-Trockenpulver
beschichtet. Die getrockneten und gesiebten Teilchen (0,8-1,4 mm) werden in einen Pelletsender gefüllt, der durch Drehen des Dosierkopfes 1450 mg Pellets, entsprechend 1000 mg 5-Aminosalicylsäure, abgibt. Werden die Pellets mit einem Löffel auf die Zunge piaziert, ergeben sie innert 10
30

Sekunden einen weichen, zusammenhängenden Pelletbrei, der sich leicht schlucken lässt.

Beispiel 12

3 kg in an sich bekannter Weise hergestellte, magen-
5 saftresistente Pellets mit Wirkstoffgehalt von 73 Gew.-% 5-
Aminosalicylsäure werden in einem Sphäronizer, jeweils nach
vorherigem Besprühen mit einer 10 %-igen ethanolischen Po-
lyvinylpyrrolidon-Lösung, portionenweise mit einer Pulver-
mischung aus
10 1,6 kg mikrokristalliner Cellulose,
0,3 kg Natriumcarboxymethylstärke,
0,3 kg Adipinsäure,
0,13 kg Natriumhydrogencarbonat,
0,15 kg Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat, 25
15 mPa·s),
0,12 kg Aspartam,
0,11 kg Vanillin-Trockenpulver und
0,1 kg Siliziumdioxid
beschichtet. Zur Beschichtung benötigt man 1,5 kg Polyvi-
20 nylypyrrolidon-Lösung. Nach der Trocknung haben die Teilchen
einen Wirkstoffgehalt von ca. 35 Gew.-%. Aus diesen Teil-
chen werden bei geringem Druck biplane Tabletten mit einem
Durchmesser von 23 mm und einem Gewicht von 2860 mg, ent-
sprechend 1000 mg Wirkstoff, gepresst. Die Härte der Ta-
25 bletten beträgt 60-80 N. Die Tabletten erzeugen im Mund
einen erhöhten Speichelfluss und bilden innert 20 Sekunden
einen zusammenhaftenden, weichen, mit der Zunge leicht ver-
formbaren Pelletbrei, der sich leicht schlucken lässt.

Beispiel 13

Aus Amoxicillin, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylcellulose und Lactose werden nach bekannten Verfahren der Extrusion und Spharonisation Wirkstoffpellets mit einem Amoxicillingehalt von 68 Gew.-% hergestellt. Ein Teil dieser Pellets wird in bekannter Weise durch Überziehen mit Eudragit L und Eurdragit RS in freigabeverzögerte, magensaftresistente Pellets übergeführt.

3 kg dieser freigabeverzögerten Pellets (Wirkstoffgehalt 59,1 Gew.-%) und 3 kg nicht verzogerner Pellets (Wirkstoffgehalt 68 Gew.-%) werden in einem Sphäronizer vorsichtig mit Wasser besprührt und anschliessend mit einer Pulvermischung aus

60 g Talk und
60 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000 mPa·s, mittlere Korngrösse 20 µm)
beschichtet. Danach werden die Teilchen im Luftstrom und unter Rotieren der Sphäronizer-Scheibe langsam mit einer Suspension folgender Zusammensetzung übergossen:
30 g Aspartam,
45 g Zitronensaure,
50 g Vanillin-Trockenaroma,
150 g Hydroxyethylcellulose (Teilchengrösse 25 µm, 4500 mPa·s),
75 g Talk,
75 g Polyvinylpyrrolidon K 25 und
650 g Ethanol.

Die erhaltenen Pellets, die einen Wirkstoffgehalt von ca. 58 Gew.-% aufweisen, werden in einen Pelletsender gefüllt, der bei einer halben Umdrehung des Dosierkopfes ca. 30 860 mg und bei einer vollen Umdrehung ca. 1720 mg auf z.B. einen Löffel dosiert entsprechend 500 bzs. 1000 mg Amoxi-

cillin). Werden die Pellets mit dem Löffel auf die Zunge plaziert, erzeugen sie einen spontanen Speichelfluss und gehen in einen weichen, fruchtig schmeckenden Pelletbrei über, der sich leicht schlucken lässt.

5

Beispiel 14

Ausgesiebte Ascorbinsäurekristalle werden in einer Wirbelschichtapparatur mit einer konzentrierten wässrigen Ascorbinsäure-Lösung ausgerundet. Nach dem Trocknen wird die Ascorbinsäure-Fraktion mit einer Teilchengröße von 10 0,315 bis 0,7 mm (10 kg) in einem Sphäronizer mit einer Suspension nachfolgender Zusammensetzung langsam übergossen und im Luftstrom getrocknet:

150 g Aspartam,
150 g Zitronen-Aroma,
15 250 g Methylhydroxypropylcellulose (4500 mPa·s),
50 g Talk,
50 g Polyvinylpyrrolidon K 25 und
1400 g Ethanol.

Das gesiebte und getrocknete Material wird in einen 20 Pelletsender gefüllt, dessen Dosierkammern so eingestellt sind, dass bei einer Umdrehung um 180° eine 500 mg Ascorbinsäure enthaltende Menge Pellets (532 mg) dosiert wird. Gibt man diese auf die Zunge, so entsteht durch spontanen Speichelfluss ein nach Zitrone schmeckender, zusammenhängender, sauer-süsser Pelletbrei, der leicht heruntergeschluckt werden kann.

Beispiel 15

In einem Vakuum-Feuchtmischgerat werden 10 kg Zitronensäurekristalle mit einer Teilchengrösse von 0,25 bis 0,6 mm vorgelegt. Die Kristalle werden nach Befeuchten mit Ethanol so lange gerührt, bis eine klebrige Masse entsteht.

5 Diese wird mit Calciumcarbonat-Pulver abgestreut, wobei sich das Calciumcarbonat vollständig auf die Zitronensäurekristalle bindet. Nach erneutem Befeuchten mit Ethanol streut man wieder mit Calciumcarbonat ab. Auf diese Weise entstehen schliesslich gut ausgerundete Calciumcarbonat-
10 Pellets mit einem Zitronensäurekern. Insgesamt werden nach diesem Verfahren 5,8 kg Calciumcarbonat aufgetragen.

In der gleichen Apparatur werden 15 kg gesiebte Calciumcarbonat-Zitronensäure-Pellets (Fraktion 0,4-1,0 mm) unter Rühren mit einer Suspension aus

15 200 g Zitronensäure,
150 g Aspartam,
150 g Zitronen-Aroma,
50 g Orangen-Aroma,
450 g Natriumcarboxymethylcellulose (Blanose 7H4, 8000
20 mPa·s, mittlere Korngrösse 20 µm),
200 g Talk und
1900 g Ethanol
im Vakuum beschichtet und gleichzeitig getrocknet.

Die erhaltenen Pellets können z.B. in einen Pellet-
25 spender plaziert werden, dessen Dosierkammern so eingestellt sind, dass durch eine Umdrehung um 360° 2,350 g Calciumcarbonat-Pellets dosiert werden, die die empfohlene Tagesdosis von 800 mg Calcium enthalten. Werden die Pellets z.B. mit Hilfe eines Löffels auf der Zunge plaziert, entsteht durch den rasch einsetzenden Speichelfluss eine wei-
30

che Pelletmasse, die sehr leicht heruntergeschluckt werden kann.

In analoger Weise können unter Verwendung von Magnesiumcarbonat anstelle von Calciumcarbonat entsprechende Magnesiumcarbonat-Pellets erhalten und diese z.B. in einen Pelletsender plaziert werden, der bei einer halben Umdrehung 1,25 g Pellets dosiert, die 5 mMol (120 mg) Magnesium enthalten.

Beispiel 16

In analoger Weise zu Beispiel 15 werden in einem Vakuumgranulierer 14 kg Zitronensaurekristalle beschichtet, aber anstelle von Calciumcarbonat mit 1,4 kg Vitaminmischung, enthaltend die Vitamine B₁, B₂, B₆, B₁₂, Folsäure, Vitamin E, Biotin, Vitamin C, Pantothenäsäure, Niacin und als Trägerstoff Maltodextrin. 200 mg der Vitaminmischung enthalten den Tagesbedarf der genannten Vitamine.

Ohne Siebung werden die beschichteten Zitronensaure-Vitamin-Pellets in der gleichen Apparatur mit einer Suspension aus

60 g Weinsaure,
70 g Natriumcyclamat,
70 g Orangen-Aroma,
70 g Talk,
100 g Polyvinylpyrrolidon K 25,
400 g Methylhydroxypropylcellulose (Methocel E 6, 6
mPa·s) und
2100 g Ethanol
beschichtet und im Vakuum getrocknet.

Die beschichteten Pellets können z.B. in einen Pelletsender plaziert werden, dessen Dosierkammern so eingestellt sind, dass bei einer Umdrehung um 360° 2,34 g Pellets dosiert werden, die die empfohlene Tagesdosis an den 5 genannten Vitaminen enthalten. Werden die Pellets mit einem Löffel auf der Zunge plaziert, ergeben sie innert 10 Sekunden einen weichen, zusammenhängenden Pelletbrei, der fruchtig nach Orangen schmeckt und sich leicht schlucken lässt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge und umfassend ein oder mehrere überzogene Teilchen, die einen Kern, enthaltend den mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, und einen aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Überzug aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass
 - (a) die Überzugschicht bzw. die Überzugsschichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlüpfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet, die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und
 - (b) die Überzugschicht bzw. die äusserste der Überzugsschichten eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als hydratisierbares Polymer ein nicht-ionisches Polymer mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung bei 25°C, von 3 bis 10000 mPa·s oder ein ionisches Polymer mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung bei 25°C, von 3 bis 30000 mPa·s, enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als hydratisierbares Polymer Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Natrium-

carboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polyacrylat, Algin-saure, Alginat, Pektin, Xanthan, Galaktomannan, Guar gummi, Hydroxypropylguargummi, Gelatine und/oder Gummi arabicum enthält.

- 5 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, da-durch gekennzeichnet, dass sie ein hydratisierbares Polymer mit einer Viskosität, gemessen als 1 %-ige (Gew./Gew.) wasserige Lösung bei 25°C, von mindestens etwa 25 mPa·s ent-hält.
- 10 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, da-durch gekennzeichnet, dass das hydratisierbare Polymer eine mittlere Korngrösse von höchstens 200 µm aufweist.
- 15 6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, da-durch gekennzeichnet, dass der Überzug in einer Menge von 5 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, vorliegt.
- 20 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da-durch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirk-stoff Loperamid, Mesalazin, Olsalazin, Cimetidin, Raniti-din, Famotidin, Nizatidin, Omeprazol, Sucralfat, Pantopra-zol, Pancreatin, Bisacodyl, Lactulose, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Morphin, Tramadol, Naproxen, Diclo-fenac, Piroxicam, Terfenadin, Astemizol, Ambroxol, Acetyl-cystein, Theophyllin, Atenolol, Nifedipin, Diltiazem, Vera-pamil, Isosorbide-mononitrat, Amitriptylin, Nitrazepam, Bude-sonid, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Amoxicillin, Cefaclor, Cefadroxil, Tetracyclin, Erythromycin, ein phar-mazeutisch annehmbares Salz eines dieser Wirkstoffe oder

eine Kombination zweier oder mehrerer dieser Wirkstoffe und Salze enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als speichelflussförderndes
5 Mittel eine wasserlösliche organische Säure bzw. ein was-
serlösliches Salz einer wasserlöslichen organischen Säure und/oder eine wasserlösliche, osmotisch wirkende Substanz
enthält.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, da-
10 durch gekennzeichnet, dass sie als speichelflussförderndes
Mittel Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure,
ein Natrium- oder Kaliumsalz dieser Säuren, Glucose, Fruc-
tose, Saccharose, Xylit, Mannit, Sorbit, Maltit oder eine
Kombination zweier oder mehrerer dieser Verbindungen ent-
15 hält.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, da-
durch gekennzeichnet, dass der Überzug aus zwei oder mehre-
ren Schichten besteht und die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wäss-
rige Lösung bei 25°C gemessene Viskosität des hydratisier-
20 baren Polymers einer Schicht des Überzugs jeweils nicht
grösser ist als die als 1 %-ige (Gew./Gew.) wässrige Lösung
bei 25°C gemessene Viskosität des hydratisierbaren Polymers
der benachbarten inneren Schicht des Überzugs.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeich-
25 net, dass die äusserste Schicht des Überzugs ein hydrati-
sierbares Polymer mit einer Viskosität von 25 bis 5000 mPa·s
enthält und die zweitäußerste Schicht des Überzugs ein
nicht-ionisches, hydratisierbares Polymer mit einer Visko-
sität von 5000 bis 10000 mPa·s und/oder ein ionisches, hy-

dratisierbares Polymer mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa·s enthält, wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf die bei 25°C gemessene Viskosität einer 1 %-igen (Gew./Gew.) wässrigen Lösung des Polymers beziehen.

- 5 12. Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die äusserste Schicht des Überzugs Polyvinylpyrrolidon oder einen Celluloseether mit einer Viskosität von 25 bis 5000 mPa·s und die zweitäusserste Schicht des Überzugs Natriumcarboxymethylcellulose mit einer Viskosität von 5000 bis 8000 mPa·s, Polyacrylsäure mit einer Viskosität von 5000 bis 30000 mPa·s oder einen Celluloseether mit einer Viskosität von 5000 bis 10000 mPa·s enthält, wobei sich die Viskositätswerte jeweils auf die bei 25°C gemessene Viskosität einer 1 %-igen (Gew./Gew.) wässrigen Lösung des Polymers beziehen.
- 10 13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass in der zweitäussersten Schicht des Überzugs ein hydratisierbares Polymer mit einer mittleren Korngrösse von höchstens 50 µm verwendet wird.
- 15 14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die zweitausserste Schicht des Überzugs in einer Menge von 0,25 bis 50 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf den im wesentlichen wasserfreien wirkstoffhaltigen Kern, und die äusserste Schicht des Überzugs in einer Menge von 3 bis 60 Gew.-%, berechnet als im wesentlichen wasserfreie Schicht und bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, vorliegt.

15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Kern eine geschmackskaschierende, magensaftresistente oder die Wirkstofffreigabe verzögernde Lackschicht aufweist.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die überzogenen Teilchen einen maximalen Durchmesser von 0,25 bis 12 mm aufweisen.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere überzogene Teilchen enthält und die bei Kontakt mit Speichel gebildete formbare Masse ein Zusammenkleben der Teilchen bewirkt.
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem einzigen überzogenen Teilchen besteht, das einen maximalen Durchmesser von 3 bis 12 mm aufweist.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen wasserfrei ist.
20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere überzogene Teilchen und Wasser in einer Menge von 23 bis 75 Gew.-% enthält und als eine einzige zusammenhängende, viskose Masse mit ausreichender Konsistenz vorliegt, dass sie, ohne zu zerfallen, mit der Hand oder mittels eines Löffels oder Spatels eingenommen werden kann.
21. Verfahren zur Herstellung der in den Ansprüchen 1 bis 20 definierten pharmazeutischen Zusammensetzung, dadurch

gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Teilchen, enthaltend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge, mit einer oder mehreren Schichten überzieht, wobei

- 5 (a) die Schicht bzw. die Schichten mindestens ein hydratisierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer enthalten, das bei Kontakt mit Speichel oder Wasser eine zusammenhängende, formbare, viskose, an der Oberfläche schlupfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse bildet,
- 10 die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und
- 15 (b) die Schicht bzw. die äusserste Schicht eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels enthält,
dass man, gewünschtenfalls, die überzogenen Teilchen zusammen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine galenische Darreichungsform bringt und
dass man, gewünschtenfalls, die Zusammensetzung mit Wasser 20 in einer Menge von bis zu 300 Gew.-%, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, versetzt.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, umfassend ein oder mehrere Teilchen, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in wirksamer Menge enthalten, und eine durch Kontakt mit Speichel gebildete zusammenhängende, viskose, an der Oberfläche schlupfrige, an der Mundschleimhaut nicht klebende Masse, die das wirkstoffhaltige Teilchen bzw. die wirkstoffhaltigen Teilchen umhüllt und die den Austritt von wirkstoffhaltigen Teilchen aus der 25 Masse und die Freisetzung von Wirkstoff in der Mundhöhle verhindert, und die eine wirksame Menge mindestens eines speichelflussfördernden Mittels und mindestens ein hydrati-

sierbares, pharmazeutisch annehmbares Polymer in mindestens teilweise hydratisierter Form enthält.

23. Arzneimittelpackung, umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemass einem der Ansprüche 1 bis 20 und die
5 Anweisung, die Zusammensetzung durch direkte Applikation in den Mund einzunehmen oder vor der Einnahme mit einer dosierten Menge von 30 bis 300 Gew.-% Wasser, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung, zu versetzen.

10 24. Methode zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten durch orale Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend die Herstellung der in Ansprüchen 1 bis 20 definierten pharmazeutischen Zusammensetzung, gewünsch- tenfalls die Zugabe einer dosierten Menge von 30 bis 300
15 Gew.-% Wasser, bezogen auf die im wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung, und die direkte Applikation der Zusammensetzung in den Mund.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No
PCT/CH 97/00299A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/50 A61K9/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 281 513 A (ZYMA SA) 7 September 1988 see the whole document	1-24
A	& US 4 882 169 A cited in the application ---	
A	WO 88 06893 A (BENZON PHARMA A/S) 22 September 1988 see the whole document	1-24
A	& US 5 288 500 A cited in the application ---	
A	WO 93 01800 A (KO) 4 February 1993 cited in the application see page 2, line 11 - page 3, line 2 see page 11, line 6 - page 13, line 1 ---	1-24
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority; claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date, and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

B document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

6 November 1997

Date of mailing of the international search report

20.11.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5815 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	ional Application No
PCT/CH 97/00299	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 662 320 A (SHOWA YAKUHIN KAKO CO., LTD.) 12 July 1995 cited in the application see page 3, line 1 - line 5 see page 6, line 19 - line 25 see page 13, line 39 - line 44 --- -----	1-24
A	DATABASE WPI Week 9642 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-413087 XP002031496 & BR 9 403 617 A (RHODIA FARMA LTDA) , 3 June 1996 cited in the application see abstract -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CH 97/00299**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although the claim(s) 24 refer(s) to a treatment to be applied to human/animal bodies, a search was made based on the indicated effects of the compound.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
 No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH 97/00299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 281513 A	07-09-88	AU 1119488 A DK 51688 A JP 63196511 A US 4882169 A ZA 8800726 A	04-08-88 04-08-88 15-08-88 21-11-89 03-08-88
WO 8806893 A	22-09-88	AU 605859 B AU 1546088 A CA 1312280 A DK 633288 A EP 0308452 A JP 1502668 T US 5147655 A US 5288500 A	24-01-91 10-10-88 05-01-93 11-11-88 29-03-89 14-09-89 15-09-92 22-02-94
WO 9301800 A	04-02-93	AU 665564 B CA 2114122 A EP 0596962 A HU 67007 A JP 6511237 T NZ 243722 A US 5484609 A	11-01-96 04-02-93 18-05-94 30-01-95 15-12-94 27-09-94 16-01-96
EP 662320 A	12-07-95	US 5496563 A CA 2116563 A WO 9304670 A US 5556640 A	05-03-96 18-03-93 18-03-93 17-09-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/CH 97/00299

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/50 A61K9/54

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationale Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 281 513 A (ZYMA SA) 7.September 1988 siehe das ganze Dokument	1-24
A	& US 4 882 169 A in der Anmeldung erwähnt ---	
A	WO 88 06893 A (BENZON PHARMA A/S) 22.September 1988 siehe das ganze Dokument	1-24
A	& US 5 288 500 A in der Anmeldung erwähnt ---	
A	WO 93 01800 A (KO) 4.Februar 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 11 - Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 11, Zeile 6 - Seite 13, Zeile 1 ---	1-24
	-/-	

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist;
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst mit oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist;
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die des Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung gelegt werden soll, obwohl die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetauschtes Dokument);
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht;
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist;

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konkliert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie oder Methodenbeitrags beiträgt;

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden;

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung eine Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung aus einer Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist;

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist;

Datum des Abschlusses der internationale Recherche 6.November 1997	Abschlussdatum des internationalen Rechercheberichts 20.11.97
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde Sächsisches Patentamt, P.O. 5818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Riewijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beleisateler Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/CH 97/00299

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 662 320 A (SHOWA YAKUHIN KAKO CO., LTD.) 12.Juli 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 1 - Zeile 5 siehe Seite 6, Zeile 19 - Zeile 25 siehe Seite 13, Zeile 39 - Zeile 44 ----- 	1-24
A	DATABASE WPI Week 9642 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-413087 XP002031496 & BR 9 403 617 A (RHODIA FARMA LTDA) . 3.Juni 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ----- 	1-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter: nationales Aktenzeichen

PCT/CH 97/00299

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(lüche) 24
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6 a) abgefaßt sind

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgetreten
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern als Aktenzeichen	PCT/CH 97/00299
----------------------------	-----------------

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 281513 A	07-09-88	AU 1119488 A DK 51688 A JP 63196511 A US 4882169 A ZA 8800726 A	04-08-88 04-08-88 15-08-88 21-11-89 03-08-88
WO 8806893 A	22-09-88	AU 605859 B AU 1546088 A CA 1312280 A DK 633288 A EP 0308452 A JP 1502668 T US 5147655 A US 5288500 A	24-01-91 10-10-88 05-01-93 11-11-88 29-03-89 14-09-89 15-09-92 22-02-94
WO 9301800 A	04-02-93	AU 665564 B CA 2114122 A EP 0596962 A HU 67007 A JP 6511237 T NZ 243722 A US 5484609 A	11-01-96 04-02-93 18-05-94 30-01-95 15-12-94 27-09-94 16-01-96
EP 662320 A	12-07-95	US 5496563 A CA 2116563 A WO 9304670 A US 5556640 A	05-03-96 18-03-93 18-03-93 17-09-96